

Prof. Dr. phil. nat. Gerhart U. Ryffel,
Leiter der Arbeitsgruppe „Entwicklungsbiologie“ am IFZ

Warum fällt ein Tumorsuppressor aus? Ein Einblick in das Netzwerk der Genregulation

Die Entstehung eines Tumors ist ein mehrstufiger Vorgang, bei dem die Regulation der Gene fehlgesteuert ist. Diese Fehlsteuerung führt einerseits zur Aktivierung von Onkogenen, d.h. Genen, die die Vermehrung von Zellen auslösen und andererseits zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, d.h. Genen, die die Zellvermehrung begrenzen.

In unserer Arbeitsgruppe untersuchen wir das HNF4A-Gen, dessen Aktivität in Nierentumoren eingeschränkt ist. Dieses Gen kodiert für das gleichnamige Protein, von dem wir gezeigt haben, dass es als Gen-Regulator einen Hemmfaktor bei der Zellvermehrung (p21) aktiviert (Abbildung 1). Dies erklärt, dass der Ausfall von HNF4A eine unkontrollierte Vermehrung der Zellen auslöst und HNF4A somit als Tumorsuppressor wirken kann.

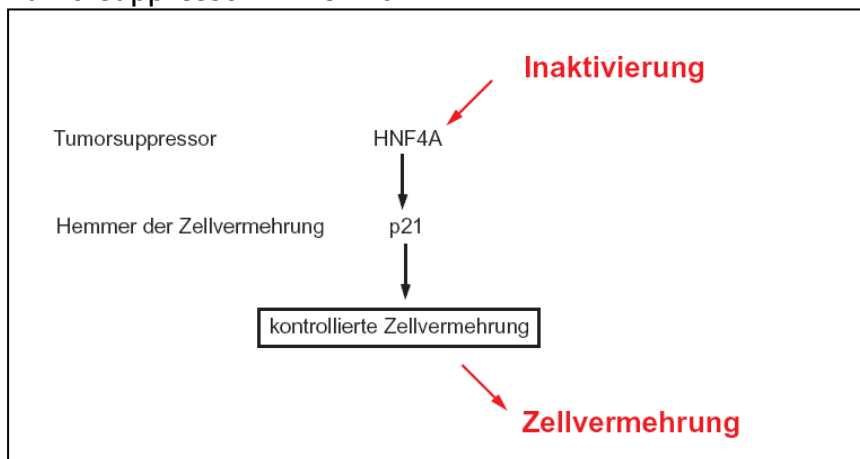


Abbildung 1: HNF4A wirkt als ein Tumorsuppressor

Es stellt sich nun die Frage, warum HNF4A in Nierentumoren in seiner Aktivität eingeschränkt ist, nachdem bei vielen Tumorsuppressorgenen in anderen Tumoren schon gezeigt wurde, dass deren Mutationen zu eingeschränkten Tumorsuppressor-Aktivitäten führen. Im Falle des HNF4A-Gens konnten wir aber eine Mutation nicht finden, so dass wir nach einem anderen Mechanismus suchen, der HNF4A inaktiviert. Das HNF4A-Gen wird nämlich zunächst in eine mRNA umgeschrieben, die dann in das Protein HNF4A übersetzt wird, das als Gen-Regulator fungiert. Abbildung 2 zeigt, dass die HNF4A-mRNA neben der Sequenz, die für das HNF4A-Protein codiert (1422 Nukleotide), zusätzlich 3183 Nukleotide endständig trägt. Die Funktion dieser deutlich verlängerten Sequenz ist noch weitgehend unklar.

In den letzten Jahren wurden neuartige Regulatoren der Gene identifiziert. Es handelt sich dabei um kurze RNA-Moleküle von 22 Nukleotiden, so genannte microRNAs. Diese microRNA-Moleküle binden an mRNA-Moleküle und blockieren die Übersetzung der mRNA in das entsprechende Protein. Wir vermuten, dass microRNA-Moleküle, die spezifisch in Nierenzellkarzinomen vorhanden sind, die Übersetzung der HNF4A-mRNA hemmen. Es ist bekannt, dass mehr als 100 verschiedene microRNAs

in Nierentumoren vorkommen. Da die Bindung der microRNA an die mRNA eine teilweise Paarung der Nukleotidsequenzen zwischen den beiden Molekülen voraussetzt, können wir mit den entsprechenden Computerprogrammen mögliche Paarungen voraussagen. In Abbildung 2 ist als Beispiel eine mögliche Paarung zwischen der HNF4A-mRNA und der microRNA 34a gezeigt. Um diese computergestützten Voraussagen zu werten, haben wir in Zellkulturen nachgewiesen, welche Bereiche aus der HNF4A mRNA mit microRNA funktionell interagieren. In einer zweiten Stufe bestimmen wir nun welche microRNA mit diesen funktionell wichtigen Regionen der mRNA interagiert.

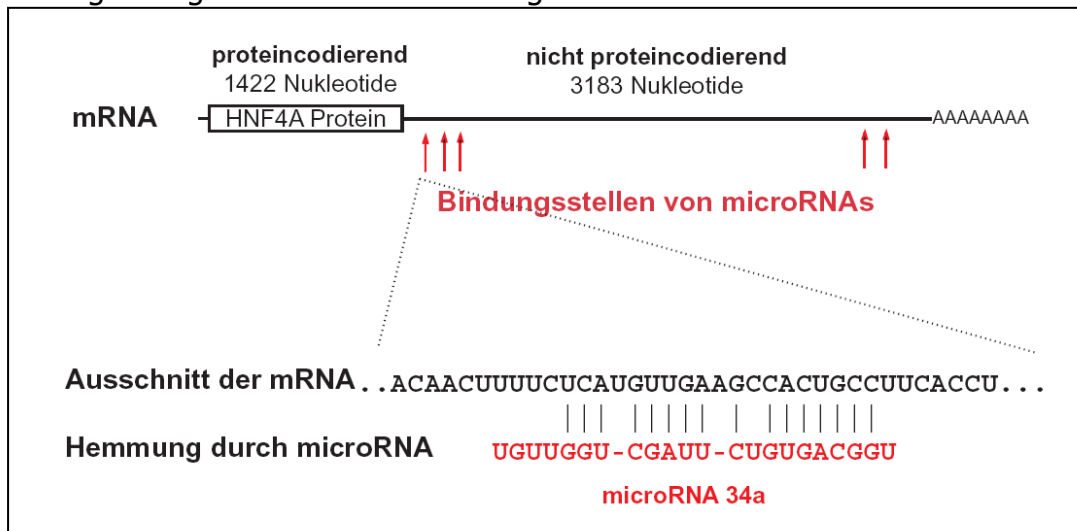


Abbildung 2. MicroRNAs als Regulatoren der HNF4A-mRNA

Wir erhoffen aus diesen Studien die Beantwortung der Frage, welche microRNA an die HNF4A-mRNA bindet und so zum Funktionsausfall des Tumorsuppressors HNF4A führt. Dann wäre es denkbar, in Nierentumoren die Aktivität der entsprechenden microRNA zu hemmen. Ein solcher therapeutischer Ansatz ist prinzipiell möglich, da microRNA-Moleküle mit künstlich hergestellten Inhibitoren spezifisch inaktiviert werden können.